



TITLE:

Studies on the food compounds showing anti-obesity effect and their mechanism to suppress obesity(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Ohyama, Kana

CITATION:

Ohyama, Kana. Studies on the food compounds showing anti-obesity effect and their mechanism to suppress obesity. 京都大学, 2016, 博士(農学)

ISSUE DATE:

2016-09-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13055>

RIGHT:

(続紙 1)

京都大学	博士（農学）	氏名	大山 夏奈
論文題目	Studies on the food compounds showing anti-obesity effect and their mechanism to suppress obesity (抗肥満作用を呈する機能性素材とその作用メカニズムに関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>近年、肥満を呈する人口は世界中で拡大しており、それを改善することが急務と考えられている。肥満を解消するためには、エネルギー消費量を増加させるためのメカニズムを明らかにすること、そして、それを制御することができる食品成分を見つけることが重要であると考えられる。本論文においては、まず、新しい抗肥満治療のターゲットとして位置づけられている褐色脂肪細胞の分化を制御する内因性因子として、EHMT1 (Euchromatic histone-lysine <i>N</i>-methyltransferase 1) を見出し、その作用機構を明らかにした。次に、2種類の食品成分(カプシノイドおよびブドウ種子ポリフェノール)による抗肥満作用を示し、その作用機構を明らかにした。</p>			
1. EHMT1は褐色脂肪細胞の分化と熱産生能を制御する			
<p>褐色脂肪細胞は、PRDM16 (PR domain-containing protein 16) 転写複合体のはたらきを介してMyf5 (Myogenic factor 5) 遺伝子を発現する皮筋板に由来する前駆細胞から分化することが報告されていた。しかし、その分化の誘導を決定づける分子スイッチは不明であった。今回、EHMT1が、PRDM16転写複合体を構成するヒストンメチル化酵素として、褐色脂肪細胞の分化を制御していることをプロテオミクス解析により見出した。Adiponectin遺伝子発現組織(白色脂肪組織および褐色脂肪組織)において特異的にEHMT1を欠損するコンディショナルノックアウトマウスにおいて、代謝に与える影響を検討したところ、温熱的中性域環境において野生型マウスに比べ顕著な体重の増加を示し、白色脂肪組織の重量および脂肪細胞のサイズが増大していた。以上のことから、EHMT1は褐色脂肪細胞における必須の分化促進タンパク質であり、全身のエネルギー代謝に関与していることが明らかとなった。</p>			
2. カプシノイドはベージュ細胞の誘導に寄与する			
<p>上記1で示したように、褐色脂肪細胞は抗肥満のための有用なターゲットとなる。最近、褐色脂肪細胞には、肩甲骨付近に存在する古典的な褐色脂肪細胞と白色脂肪組織内に誘導されるベージュ細胞があることが明らかとなってきた。成人における褐色脂肪細胞はベージュ細胞であることが判明したことから、ベージュ細胞を誘導する因子を見出すことが重要と考えられている。辛くないトウガラシから見出されたカプシノイドは、褐色脂肪細胞を誘導することが報告されている。そこで、ベージュ細胞の誘導に寄与するかどうかを検討した。その結果、17℃のマイルドな寒冷環境と組み合わせることで、β2-アドレナリン受容体の作用を介してベージュ細胞を誘導し、顕著な抗肥満作用を示すことが明らかとなった。</p>			
3. カプシノイドは運動と組み合わせることで相加的な抗肥満作用を呈する			
<p>上記2で示したように、カプシノイドはベージュ細胞の誘導に寄与する。運動が抗</p>			

肥満作用を呈することは周知の事実である。その作用機序の一つとして、運動によって筋肉から分泌されるホルモンであるirisinが、古典的な褐色脂肪細胞を誘導することが報告されている。そこで、カプシノイドと運動を組み合わせることで、さらに有用な抗肥満作用が見られるのではないかと考え、検討を行った。その結果、カプシノイドと運動の組み合わせは、相加的に高脂肪食による体重増加、脂肪重量増加、そして肝臓における脂質蓄積の増加を抑制した。そのメカニズムとして皮下脂肪におけるベージュ細胞の誘導の可能性を検討したが、運動による誘導は見られたものの、カプシノイドによる相加的な誘導は見られなかった。しかし、筋肉における相加的な脂肪酸酸化の亢進および褐色脂肪組織におけるcAMP濃度とプロテインキナーゼA活性の上昇が見られたことから、カプシノイドと運動による相加的な抗肥満作用は、筋肉における脂肪酸酸化の亢進および褐色脂肪組織における脂肪分解の亢進によるエネルギー消費量の上昇によるものであることが示唆された。

4. ブドウ種子ポリフェノールは抗肥満作用を呈する

上記の通り、食品成分であるカプシノイドが抗肥満作用を呈することを明らかにしてきた。種々の報告と合わせると、食品成分は予防的な観点から抗肥満に有用であることが考えられる。そこで、カプシノイドとは異なる他の食品成分によっても抗肥満作用が見られるかどうかを検討するため、ブドウ種子ポリフェノールを用いることとした。ブドウ種子抽出物OmniVinは、他のブドウ種子抽出物とは異なり、カテキンなどのモノマーやダイマーといった低分子量のポリフェノールを多く含む抽出物である。食事誘導性肥満モデルマウスを用いた検討により、OmniVinは、濃度依存的に体重および白色脂肪組織重量の増加を抑制した。また、肝臓における脂肪酸酸化関連遺伝子の発現量を増加させていたことから、OmniVinによる抗肥満作用は肝臓における脂肪酸酸化の亢進によることが示唆された。以上のことから、ブドウ種子ポリフェノールOmniVinは、抗肥満作用を呈することが明らかとなった。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

肥満は体脂肪が過剰に蓄積した状態であり、糖尿病や動脈硬化症などに代表される生活習慣病の主要因である。肥満者の数は国内外で増大しており、それを改善することが急務と考えられている。肥満を軽減・解消するためには、エネルギー消費量を増加させるためのメカニズムを明らかにすることが重要である。また、その知見に基づいた抗肥満作用を有する食品成分の探索は、肥満や生活習慣病の予防・改善につながると期待される。本論文では、新しい抗肥満治療のターゲットとして認識されている褐色脂肪細胞の分化を制御する内因性因子を見出し、その生理作用を明らかにするとともに、食品成分による抗肥満作用とその機構を明らかにした。評価される点は以下の通りである。

1. ヒストンメチル化酵素である EHMT1 (Euchromatic histone-lysine *N*-methyltransferase 1) は、褐色脂肪細胞の分化誘導における分化スイッチとして機能し、熱産生の制御、全身のエネルギー代謝にも関わっていることを見出した。
2. カプシノイドは、17℃ のマイルドな低温環境と組み合わせることで、皮下脂肪において $\beta 2$ -アドレナリン受容体の活性化を介してベージュ細胞を誘導し、顕著な抗肥満作用を示すことを見出した。
3. カプシノイドは、運動と組み合わせることで、相加的な抗肥満作用を呈し、その作用は筋肉における脂肪酸酸化の亢進と、褐色脂肪組織における脂肪分解の亢進を介していることを示した。
4. ブドウ種子ポリフェノール OmniVin は、濃度依存的な抗肥満作用を呈し、その作用は肝臓における脂肪酸酸化の亢進を介したものであることを明らかにした。

以上のように、本論文は生体のエネルギー代謝に関わる褐色脂肪細胞の分化・制御機構を解明するとともに、抗肥満作用を有する食品成分を明らかにしたものであり、食品機能学、酵素化学、生物機能変換学の発展に寄与するところが多い。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成28年 7月 14日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降（学位授与日から3ヶ月以内）